

## Kofein

BRANKA ZORC i DIVNA GRGA

*Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb*

### *Uvod*

Kofein (1,3,7-trimetilksantin) je alkaloid prisutan u mnogim biljkama. Najviše ga ima u čaju (*Camellia sinensis*), kavi (*Coffea arabica*, *Coffea liberica*, *Coffea robusta*) i kakaovcu (*Theobroma cacao*). Iz biljnih droga dobiva se ekstrakcijom ili sublimacijom. Osim u napicima kao što su čaj, kava i kakao, kofeina ima i u nekim bezalkoholnim pićima i čokoladnim slatkišima. Zbog toga je kofein najpopularnija, najviše konzumirana, legalna i društveno priznata droga na svijetu s vrlo dugom tradicijom (npr. kava se kao napitak počela piti u devetom, a u Europi u sedamnaestom stoljeću) (1).

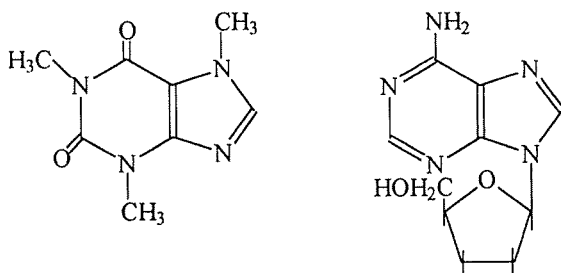
### *Farmakokinetika i metabolizam*

Uzet oralno, kofein se brzo apsorbira. Značajna koncentracija u krvi postiže se za 30–45 minuta, a maksimalna za 2 sata (2). Kofein se raspodjeljuje na sve tjelesne tekućine pa je prisutan u gotovo jednakoj koncentraciji u svim dijelovima tijela. Većim dijelom metabolizira se u jetri, a samo 10% izlučuje se nepromijenjen. Pod utjecajem enzima djelomično se demetilira i oksidira. Najvažniji metaboliti su di- i monometilksantini, te trimetil-, dimetil- i monometilmokraćna kiselina (3). Metaboliti se izlučuju urinom. Biološko poluvrijeme kofeina u odraslih osoba iznosi 3,5–5 sati. U djece, trudnica, starijih osoba i u fetusu to je vrijeme duže, dok je u pušača kraće. Kao i sve psihoaktivne droge, kofein slobodno prolazi placentu. Koncentracija kofeina u majčinom mlijeku može biti jednaka ili veća od koncentracije u majčinoj krvi.

### *Farmakološki učinci*

Kofein je snažni stimulans SŽS-a. Prvenstveno djeluje na korteks mozga koji je puno osjetljiviji na kofein nego moždano deblo. Stimulacija leđne moždine događa se samo pri toksičnim dozama. Posljedice stimulacije moždane kore su mentalna živahnost, brži tok misli, smanjen osjećaj umora, povećana budnost i odgođena potreba za snom, smanjena fina koordinacija pokreta, precizna procjena vremena i aritmetičke vještine. Učinci na moždanu koru mogu se pojaviti nakon uobičajene peroralne doze od 50 do 200 mg, odnosno nakon jedne do dviju šalica kave. Osobe koje su izričito osjetljive na kofein

reagiraju već na niske doze nesanicom, tahikardijom i diarejom. Nasuprot tome, kod starijih osoba, osobito s povišenim krvnim tlakom, kofein potpomaže utonuće u san, vjerovatno zbog intenzivnijeg cerebralnog protoka koji je posljedica poboljšanog rada srca. Kofein smanjuje osjećaj umora i poboljšava mentalnu aktivnost kod umornih osoba, dok odmornima tu aktivnost ne može poboljšati. U većim dozama stimulira vazomotoričke i respiratorne centre (analeptičko djelovanje). Pri tome se ne povisuje krvni tlak jer se zbog učinka na periferni živčani sustav dilatiraju krvne žile u koži, bubrezima i srcu (3). Od velikih doza (oko 1,5 g) može se pojaviti nemir, anksioznost, drhtavica, ubrzano disanje i nesanica. Letalna doza kofeina iznosi oko 10 g ili oko 100 šalica kave (2).



Slika 1: Strukturna formula kofeina i adenzina

Djelovanje kofeina na srce je kompleksno. Srednje i veće doze djeluju blago stimulativno na srce povećavajući njegovu kontraktilnost i dilataciju koronarnih arterija. Nasuprot tome, niske doze smanjuju srčanu aktivnost zbog ekscitacije vagusa i kontrakcije krvnih žila. Kofein kontrahira moždane krvne žile i tako smanjuje protok krvi kroz mozak. Zbog toga pomaže pri vazomotoričkoj glavobolji, posebice migreni. Srčane aritmije nakon uzimanja kofeina nisu rijetke, ali su uglavnom bezopasne. Ostali učinci kofeina su relaksacija bronhija, povećano izlučivanje želučane kiseline, povećana diureza, stimulacija glikogenolize i lipolize (3).

Dimetil derivati ksantina praktički uopće ne djeluju stimulativno na SŽS (teobromin) ili djeluju puno slabije od kofeina (teofilin). Teofilin opušta glatke mišiće pa se upotrebljava ponajprije kao bronhodilatator. Najjači je diuretik među derivatima ksantina. Teobromin je slabiji diuretik, vazodilatator i bronhodilatator od teofilina (3).

### *Mehanizam djelovanja*

Mehanizam djelovanja kofeina potpuno je razjašnjen. Djelovanje kofeina posljedica je vezanja na adenzinske receptore koji se nalaze u staničnim

membranama središnjeg i perifernog živčanog sustava (4). Adenozin je autokoid (grč. *autos* sam, *akos* lijek), tj. tvar slična hormonima i neurotransmiterima koja regulira određene funkcije stanice (Slika 1). Neuron koji otpušta adenozin imaju važnu ulogu u inhibiciji SŽS-a. Adenozin uzrokuje sedaciju, regulira oksigenaciju kisika, dilatira cerebralne i koronarne krvne žile, uzrokuje bronhospazam i regulira neke metaboličke procese. Inhibira otpuštanje mnogih neurotransmitera u mozgu kao što su noradrenalin, dopamin, acetilkolin, glutamat i GABA. Kako kofein blokira vezanje adenozina na njegove receptore, povećava se izlučivanje neurotransmitera. Posebno se povećava aktivnost dopaminergičkog sustava što uzrokuje blage promjene u ponašanju (2).

Diuretsko djelovanje derivata ksantina također se objašnjava blokiranjem receptora za adenozin, što ima za posljedicu povećan protok krvi kroz bubrege, posebice kroz renalnu medulu, te povećanu glomerularnu filtraciju. Tom učinku doprinosi i pozitivno inotropno djelovanje (3).

### *Nuspojave*

Već je spomenuto djelovanje kofeina na kardiovaskularni sustav. U većini ljudi te nuspojave nemaju veće značenje, ali su važne kod srčanih bolesnika. Uvriježilo se mišljenje da bi konzumiranje napitaka s kofeinom trebalo biti umjereno ako postoji povećan rizik od koronarnih oboljenja i moždanog udara, npr. pušača, pretilosti, hipertenzije i hiperlipoproteinemije (2).

Do sada ne postoje čvrsti dokazi da kofein potiče nastanak karcinoma. Ranija izvješća upućivala su na povezanost konzumiranja kofeina s rastom benignog tumora dojke, ali novije mišljenje je da ne postoji povezanost. Međutim, pacijenticama s fibrocističnim lezijama savjetuje se suzdržavanje od kofeinskih napitaka. Isto se savjetuje psihički napetim osobama sklonim panici.

Unatoč vrlo opsežnim studijama nije potpuno jasan učinak kofeina na tijek trudnoće i intrauterini razvoj. Podaci su proturječni i polemični. Dokazano je da vrlo velike doze kofeina mogu izazvati kromosomske aberacije na pokusnim životinjama. U umjerenim dozama, manjim od 300 mg dnevno, kofein je relativno siguran. U većim dozama mogao bi uzrokovati zastoj intrauterinog rasta i prijevremeni porođaj. Prema drugim podacima isti učinak imaju i niske doze kofeina. Zbog proturječnih izvješća ne može se tvrditi da su niske doze bezopasne. Također se mora napomenuti da smanjeno konzumiranje kofeina u trudnoći može biti prekasno da se spriječe posljedice, jer se trudnoća često utvrdi tek nakon 8–10 tjedana. Ocjenjuje se da je štetno i uzimanje kofeina prije trudnoće, stoga bi žene koje planiraju dijete, kao i trudnice i dojilje trebale izostaviti ili barem ograničiti konzumiranje kofeina (2).

Pretjerana upotreba kofeina (doze od 0,5 do 1 g dnevno) može uzrokovati kofeinizam. Simptomi kofeinizma su anksioznost, nesanica i promjene ra-

spoloženja (SŽS) te tahikardija, hipertenzija, srčane aritmije i probavne smetnje (periferni živčani sustav).

### *Tolerancija i ovisnost*

Kronični unos kofeina u organizam povezan je sa stvaranjem navike i tolerancije. Prestankom konzumiranja javlja se apstinencijski sindrom. Značajke apstinencije su glavobolja, umor, smanjenje intelektualnih i motoričkih sposobnosti i poteškoće u koncentraciji.

### *Upotreba kofeina*

Zbog već opisanog vazokonstriktorskog djelovanja kofeina na krvne žile u mozgu, kofein je djelotvoran u terapiji glavobolja te se kombinira s analgeticima. U Hrvatskoj su registrirani sljedeći lijekovi s kofeinom: Caffetin®, Cofalgin E®, Kofan®, Plivadon®, Saridon® koji sadrže od 25 do 50 mg kofeina po jednoj tableti (5).

Kofein olakšava rad mišića i povećava ukupni rad mišića pa se zloupotrebljava u športu kao sredstvo za doping. Stoga su uvedena ograničenja primjene kofeina za športase. Najveća dopuštena koncentracija nepromijenjenog kofeina u urinu je  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  (1).

Već je spomenuto da je kofein prisutan u čaju, kavi, kakau, bezalkoholnim pićima i čokoladi pa ga velika većina ljudi svakodnevno unosi u organizam. Približan sadržaj kofeina u nekim napicima jest: šalica »obične« crne kave 100–150 mg, instant kave 60–80 mg, dekofeinirane kave 3–5 mg, šalica indijskog čaja 40–100 mg, Pepsi-Cola  $65 \mu\text{g mL}^{-1}$ , Coca-Cola  $110 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Statistički podaci pokazuju da oko 80% odraslih Amerikanaca konzumira više od 200 mg kofeina dnevno. U drugim državama je situacija slična pa se može reći da postoji opća ovisnost o kofeinu.

## **Caffeine**

by B. Zorc and D. Grga

*S u m m a r y* – Caffeine is the most popular, widely consumed, legal, and socially acceptable psychoactive drug in the world. It is found in coffee, tea, cola drinks, chocolate, and cocoa. Caffeine is a part of many analgesic combination products and it is abused in some sport disciplines.

Taken orally, caffeine is rapidly and completely absorbed. It is equally distributed throughout all the water in the body. Most caffeine is metabolized by the liver before it is excreted by the kidneys. The main metabolites are partially demethylated and oxidized derivatives.

Caffeine is an effective psychostimulant. Behavioral effects of caffeine include increased mental alertness, a faster and clearer flow of thought, wakefulness, and rest-

lessness. In the usual doses of 50–200 mg caffeine is active in the cortex. In higher doses stimulates the vasomotor and respiratory centers. The spinal cord stimulation occurs only in toxic doses. It has a slight stimulant action on the heart, increasing cardiac contractility and output and dilating the coronary arteries. It constricts cerebral blood vessels. The beneficial effect of caffeine for vasomotor headache is due to this vasoconstrictive effect. In addition, caffeine causes bronchial relaxation, increases secretion of gastric acid, and increases urine output. All its actions are result of nonselective adenosine receptors inhibition.

Chronic use of caffeine is associated with habituation and tolerance and discontinuation may produce a withdrawal syndrome. Caffeinism is a clinical syndrome produced by the overuse of caffeine. It is characterized by both CNS and peripheral symptoms: insomnia, anxiety, tachycardia, hypertension, cardiac arrhythmias and gastrointestinal disturbances. A conservative view is that caffeine should be used in moderation by people who are at risk for heart disease and not used at all during pregnancy, breast-feeding and even before conception.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

#### Literatura – References

1. B. Zorc, I. Butula, Vježbe iz farmaceutske kemije, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1995.
2. R. M. Julien, A Primer of Drug Action, 7th ed., W. H. Freeman and Company, New York, 1996.
3. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
4. I. Biaggioni, S. Paul, A. Puckett, C. Arzubiaga, J. Pharmacol. Exp. Therap. **258** (1991) 588–593.
5. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 40. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1997.

(Primljeno 12. X. 1998.)